イソニトリルの挿入反応

三枝 武夫*・伊藤 嘉彦*

Insertion Reactions of Isonitriles.

Takeo SAEGUSA* and Yoshihiko ITO*

I. 緒 言

炭素原子に孤立電子対をもつ有機化合物は少なく、わずかに、イソニトリル、一酸化炭素、カルベン、カルバニオンが知られるのみである。これらの化合物はその特異な電子構造を反映して、リガンドとして金属に相互作用する点で共通である。このうち、特に、一酸化炭素、イソニトリルはそれぞれ金属カルボニル、金属イソニトリル錯体として構造論的にも比較的研究され、有機金属錯体の中で大きな位置を占めている。

最近、金属錯体を触媒として用いる有機合成反応が著しく発展したが、特に、古くはフィッシャー・トロプシュ法による合成石油、最近ではオキシ法やレップ反応等、遷移金属錯体触媒を用いた一酸化炭素の反応は工業的にも重要で、広く研究が進められてきた。これに対し、イソニトリルは一酸化炭素と同列に配され、よく比較されながらも、イソニトリルの金属錯体を触媒とした反応についてはほとんど研究されていなかった。一つにはイソニトリル自身が一酸化炭素に比べてかなり reactive で、無触媒でも反応がおこると思われていたことによるだろう。

この総説では、イソニトリルの挿入反応に関して、最近、筆者らの研究室で見出した金属塩、特に銅化合物を触媒とするイソニトリルの挿入反応およびラジカル触媒によるイソニトリルの挿入反応について述べたあと、従来より知られている無触媒またはルイス酸および塩基を触媒とするイソニトリルの挿入反応についても簡単にふれたいと思う。イソニトリルの化学の新しい展開としてイソニトリルそれ自身直接反応に関与しないが、金属化合物・イソニトリルの組合せが特殊な触媒系を構成する

ことが筆者らによって見出されているが、それについては、別の機会に述べたいと思う。

II. 金属イソニトリル錯体^{1,2)}

イソニトリル、一酸化炭素はそれぞれ次の共鳴構造で表わされ、互に等電子構造を有している。

金属イソニトリル錯体はこの観点から金属カルボニル錯体の後を追って次々と合成されてきた。Hieber らは $\text{Ni}(\text{CO})_4$ とイソニトリルの置換反応によって初めて 0 価の金属イソニトリル錯体 $\text{Ni}(\text{CN-R})_4$ の合成に成功した。また、Malatesta らは VIA 族元素のイソニトリル錯体 $\text{Cr}(\text{CNR})_6$, $\text{Mo}(\text{CNR})_6$, $\text{W}(\text{CNR})_6$ や $\text{Fe}(\text{NO})_2(\text{CNR})_2$, $\text{Co}(\text{NO})(\text{CN-R})_3$, $\text{Pd}(\text{CNR})_2$ を合成した。このように遷移金属との錯体形成においてはイソニトリルと一酸化炭素は非常によく似ているが、詳細にみると、両者の性質にかなりの相違がある。それはイソニトリルが一酸化炭素に比べてかなり極性が大きいことに起因すると思われる。一酸化炭素の双極子能率はイソニトリルに比べて非常に小さく、イソニトリル錯体が相当する一酸化炭素錯体すなわち金属カルボニルに比べて揮発性が小さい。このことは、上述の共鳴構造式において、イソニトリルでは (1a) の寄与が、一酸化炭素の (2a) の寄与に比べて大きいことによっている。後述するように、実際、イソニトリル自身は一酸化炭素のそれに比べてかなり反応性にとみ、種々の興味ある反応をひきおこす。また、イソニトリルと一酸化炭素の性質の相違は金属配位結合にも差となって現われている。

金属錯体のリガンドはドナー・アクセプターの結合の性質から 2 つにわけられる。すなわち、

* 京都大学工学部合成化学科 ()

* Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University ()

(i) 脂肪族アミンやエーテルのようなもので、この種のリガンドの窒素や酸素の孤立電子対が金属の空軌道に入ることによって配位しているが、 π -アクセプターとして作用するのに必要な空軌道をもっていない (Pearson の定義による hard な塩基)。(ii) 一酸化炭素やホスフィンのようなドナーとしての性質は大きくないが、 π -アクセプターとしての性質の大きいリガンド (soft な塩基)。(i) のリガンドは金属カチオンとのみ安定な結合を形成するが 0 価や金属アニオンとは安定な結合はできない。一方 (ii) のリガンドでは高原子価の遷移金属カチオンとよりはむしろ低原子価や 0 価または負価の金属と安定な錯体を形成する。ところで、イソニトリルは (ii) 型のリガンドのあるなしにかかわらず 0 価の金属と結合するし、また 1 価および 2 価の金属カチオンとも結合する。イソニトリルの錯体形成におけるリガンドとしての作用の異常さは、(i)(ii) 両方の性質を同時にもっていると考えねばならない。

イソニトリル錯体の赤外スペクトルはこれらの事実をよく説明している。イソニトリルが (ii) 型のリガンドとして金属 (M) に配位する時には金属からリガンドへの back-donation が重要で下記 (3a) の寄与が大きく、NC 結合の次数が低下するのに対し、(i) 型のリガンドとして配位する時には、(3b) の寄与が大きく NC 結合の次数は高くなると考えられる。

表 1 に種々のイソニトリル錯体の ν_{NC} があげられている。まず、0 価の金属イソニトリル錯体では $\nu_{\text{NC}}(\text{complex})$ は free のイソニトリルの $\nu_{\text{NC}}(\text{free})$ に比べて低

表 1 種々のイソニトリル錯体における NC, CO* の伸縮波長 (cm^{-1})

化 合 物	溶 媒	ν_{NC}	ν_{CO}
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NC}$	CHCl_3	2136	
$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NC}$	CHCl_3	2136	
$(\text{RNC})_n\text{M}^0$			
$(\text{C}_6\text{H}_5\text{NC})_6\text{Cr}$	CHCl_3	2070 2012 1965	
$(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NC})_4\text{Ni}$	CHCl_3	2065 2033	
$(\text{RNC})_n\text{M}^{\text{I or II}}$			
$(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NC})_4\text{AgCl} \cdot \text{O}_2$	CHCl_3	2186 2177 2136	
$(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NC})_6\text{Mn}(\text{CdBBr}_4)$	Nujol	2161	
$(\text{RNC})_3\text{M}^0(\text{CO})_3$			
$(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NC})_3\text{Mo}(\text{CO})_3$	CHCl_3	2142 2083 2040	1950 1894
$(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NC})_3\text{Cr}(\text{CO})_3$	CHCl_3	2150 2085 2047	1950 1902

* $\nu_{\text{CO}}(\text{free}) = 2170; \text{Cr}(\text{CO})_6$ の $\nu_{\text{CO}}(\text{complex}) = 2060$

波数 (長波長) 側にシフトしているのが見られる。さらに、このシフトの大きさは相当するカルボニル錯体のシフト $\Delta\nu_{\text{CO}} = \nu_{\text{CO}}(\text{complex}) - \nu_{\text{CO}}(\text{free})$ とほぼ comparable である。次に、1 価、2 価の金属カチオンのイソニトリル錯体では $\nu_{\text{NC}}(\text{complex})$ は $\nu_{\text{NC}}(\text{free})$ に比べて高波数 (短波長) 側にあり、(3b) の寄与が大きいことに対応する。すなわち、(i) 型リガンドとしての挙動である。さらに、一酸化炭素とイソニトリル両種のリガンドを同時に持つ金属錯体のスペクトルでは、 $\nu_{\text{NC}}(\text{complex})$ および $\nu_{\text{CO}}(\text{complex})$ のいずれもが低波数側へシフトするがイソニトリルのシフト $\Delta\nu_{\text{NC}}$ は一酸化炭素のそれ $\Delta\nu_{\text{NC}}$ に比べて小さい。

このようにイソニトリルと一酸化炭素のリガンドとしての性質は若干異なっているが、このことは錯体を生成する金属の種類にも現われている。金属イソニトリル錯体を与える金属は表 2 のようなものである。

表 2

I B	II B	VIA	VIIA	VIII
Cu	Zn	Cr	Mn	Fe Co Ni
Ag	Cd	Mo	—	Ru Rh Pd
Au	Hg	W	Re	— — Pt

これらのうち、VIA, VIIA, VIII 族金属はイソニトリル錯体だけでなく、相当する金属カルボニル錯体を与える。これに対し、IB 族元素のみカルボニルハライドを与えるが、B 族元素は純粋な金属カルボニルを生成しないとして知られている。したがって、イソニトリルと一酸化炭素のリガンドとしての差が、IB, II B 族金属イソニトリル錯体生成に表われていると考えることができるかもしれない。イソニトリル錯体を与える IB, II B 族金属は d 軌道が満たされており、outer type で、イソニトリルはもっぱらドナー・リガンドとして作用していると思われる。従って、IB, II B 族金属イソニトリル錯体においては、VIA, VIIA, VIII 族金属イソニトリル錯体の場合と異なった化学的性質、特異な錯体触媒作用が期待される。

III. IB, II B 族金属触媒によるイソニトリルの挿入反応

銅化合物を主とする IB, II B 族金属化合物を触媒として用いると、イソニトリル基の末端炭素がアミンの N-H 結合、ホスフィンの P-H 結合、アルコールの O-H 結合、メルカプタンの S-H 結合、シランの Si-H 結合に挿入され、それぞれ次式に示すようにホルムイミド酸の誘導体が高収率で生成する。これらの反応は、いずれ

図 1

この錯体は不安定で、室温でさえ分解し、N-シクロヘキシル N'-ペンタメチレンホルムアミジンを生成する。

これらの知見から、IB, IIB 族金属触媒によるイソニトリルのアミンの N-H 結合への挿入反応ではイソニトリルおよびアミンが共に銅に配位した混合リガンド錯体の生成が触媒反応にきわめて重要で、反応はその錯体中のリガンド同志の反応で起こるものと考えられる。

2. ホスフィンの P-H 結合への挿入反応 ジ置換ホスフィンとイソニトリルの反応も IB, IIB 族金属化合物によって触媒され、式[2]のように挿入生成物 N-置換ホルムイミドイルホスフィンが好収率で得られる⁹⁾。触媒として、酸化銅がもっとも優れており、Cu(acac)₂, ZnCl₂, CdCl₂, Hg(OAc)₂ など触媒活性が見られる。この場合にも AlCl₃ などフリーデル・クラフツ触媒は触媒作用をもっていない。一般に挿入生成物ホルムイミドイルホスフィンには十分安定でない。低級ホスフィン、たとえば、ジエチルホスフィンとシクロヘキシルイソニトリルからの生成物ジエチル N-シクロヘキシルホルムイ

ミドイルホスフィンが減圧蒸留により単離できるが、高級ホスフィンからの生成物は蒸留できず、その単離は非常に困難である。

ところで、ホスフィンの P-H 結合はホモリティックに切れることはよく知られている。たとえば、ラジカル機構によるホスフィンのオレフィンへの付加反応は有名である¹⁰⁾。

筆者らはホスフィンの銅触媒反応とは別に、ラジカル開始剤によるイソニトリルとホスフィンの反応で興味ある結果を得ている。これについてはイソニトリルのラジカル反応の項で説明する。

3. アルコールの O-H 結合への挿入反応 後述するように、アルコールとイソニトリルとは触媒を加えなくとも高圧下（たとえば、8500 気圧）に反応して複雑な生成物を与えるが、しかし一般には、アルコールはイソニトリルに対して不活性で、イソニトリルの反応にしばしば不活性な溶媒として用いられるほどである。筆者らはイソニトリルとアルコールの反応が IB, IIB 族金属化合物により触媒され、式[3]のようにアルコールの O-H 結合にイソニトリルが挿入し、ホルムイミド酸エステル(ホルムイミデート)を与えることを見出した⁹⁾。この反応はホルムイミデートの簡便な合成法として有用である。

この反応では、触媒はその活性に応じて二つに分けられる。まず、Cu⁰, Cu₂O, CuO, Ag₂O, HgO は第一グループで、これらはアルコールの種類にかかわらず、イソニトリルとの反応を触媒し、高収率で相当するホルムイミデートを与える。ただ、金属酸化物を触媒に用いた場合、イソニトリルの酸化に帰因するウレタン誘導体がごく少量生成する。これと対応して、触媒が 0 価に還元されている。真の活性種が 0 価の Cu, Ag, Hg であるか、あるいは低原子価の金属酸化物であるかは現在のところ明らかでない。触媒の第 2 グループは CuCl, CuCN, AgCl, ZnCl₂, CdCl₂ で、これらは特殊なアルコール、たとえばアリルアルコールや N,N-ジメチルアミノエタノール等とイソニトリルの組合せに限って触媒作用をもち、普通のアルコール、例えばエタノールや n-ブタノールとイソニトリルとの反応の触媒にはならない。イソニトリルとアルコールの反応の代表例を表 4 および表 5 に示す。

表 4

アルコール	触媒	(1) %	(2) %	(3) %
C ₂ H ₅ OH	Cu	94	0	1
CH ₂ =CHCH ₂ OH	Cu	95	0	3
C ₂ H ₅ OH	Cu ₂ O	95	1	2
sec-C ₄ H ₉ OH	Cu ₂ O	94	—	2
t-C ₄ H ₉ OH	CuO	91	—	—
C ₂ H ₅ OH	Ag ₂ O	89	1	—
C ₂ H ₅ OH	HgO	51	1	—

* (3) はイソニトリルの加水分解物

表 5

アルコール	触媒	(1) %	(2) %	(3) %
CH ₂ =CHCH ₂ OH	CuCl	67	6	25
PhCH=CHCH ₂ OH	CuCl	45	—	20
PhCH ₂ OH	CuCl	20	63	10
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	CuCl	67	—	16
CH ₂ =CHCH ₂ OH	CuCN	58	—	—
CH ₂ =CHCH ₂ OH	AgCl	69	1	2
CH ₂ =CHCH ₂ OH	ZnCl ₂	51	1	2
CH ₂ =CHCH ₂ OH	CdCl ₂	46	1	1

* (2) は (1) の熱転移生成物

このような2つの触媒グループの作用のちがいはイソニトリルおよびアルコールをともにリガンドにもった混合リガンド錯体が触媒反応の重要な中間体と考えることにより説明できるように思われる。すなわち、三成分系金属錯体が生成するためには、二つのリガンドの配位能が互に適度であることが必要とされる。リガンドの一方が、他方にくらべて強く配位すれば、両成分が共に配位した混合リガンド錯体は生成し難い。まず赤外スペクトル

表 6 銅-シクロヘキシルイソニトリル錯体の NC 伸縮波数 (cm⁻¹)

銅化合物	$\nu_{\text{NC}}(\text{complex})$	$\Delta\nu = \nu_{\text{NC}}(\text{complex}) - \nu_{\text{NC}}^*(\text{free})$
第1グループ		
Cu	2180	40
Cu ₂ O	2181	41
第2グループ		
CuCl	2192	52
CuCN	2200	62

* シクロヘキシルイソニトリルの $\nu_{\text{NC}}(\text{free}) = 2140$

ルでシクロヘキシルイソニトリルの種々の銅化合物触媒への配位を調べると次のようである (表 6)。

銅イソニトリル錯体では前述のように主としてタイプ (i) のリガンドとして配位しているから、錯体生成に伴なうシフト $\Delta\nu_{\text{NC}}$ はイソニトリルの銅への配位力の強さを示すものと考えることができるだろう。したがって、Cu, Cu₂O へのイソニトリルの配位は CuCl, CuCN へのそれに比べて弱いと見られる。一方、アルコールの銅化合物、とくに、CuCl への配位は、その構造によって大きく変る。CuCl はアリルアルコールや N,N-ジメチルアミノエタノールには溶解するのに対し、一般の飽和アルコールには不溶である。このことは配位と直接関係がある。アリルアルコールに CuCl をとがしたものの赤外吸収スペクトルでは、アリルアルコールのオレフィン結合 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, 1650 cm⁻¹) の CuI に配位したと思われる吸収が 1548 cm⁻¹ に新たにあらわれ、またアルコール基の $\delta_{\text{C}-\text{O}}$ が長波長側にシフトしている (図 2)。また、N,N-ジメチルアミノエタノールと CuCl とのコンプレックスは筆者らの研究で実際に単離され、その赤外吸収スペクトルでも、 $\delta_{\text{C}-\text{O}}$ の長波長側へのシフトがあきらか

図 2

金属化合物の触媒作用は銅だけでなく、Zn, Cd, Hg, Ag などにも見られる。これら金属化合物の触媒作用機構として、筆者らはここでも、いままですべてきた混合リガンド錯体を中間体として想像している。芳香族メルカプタン、たとえば、フェニルメルカプタンとシクロヘキシルイソニトリルの酸化銅触媒反応では三成分系銅錯体が単離できた。

5. シランの Si-H 結合への挿入反応 トリアルキシルシランとイソニトリルの反応が CuCl_2 や $\text{Cu}(\text{acac})_2$ によって触媒され、挿入生成物トリアルキシル N-置換ホルムイミドイルシランが得られる (式〔5〕)¹⁰⁾。この反応はイソニトリルのハイドロサイレーション (hydrosilylation) で、新しい有機ケイ素化合物の合成法として興味がある。今までに、オレフィンのハイドロサイレーションが知られており (式〔11〕)、この場合はⅣ族金属化合物、とくに塩化白金酸等の触媒作用が注目されている。

イソニトリルのハイドロサイレーションには塩化白金酸は触媒とならず、イソニトリルの単独重合をひきおこすのみである。

IV. イソニトリルのラジカル反応

イソニトリルのラジカル反応については、今までに、ほとんど知られていない。最近、筆者らはラジカル触媒によるイソニトリルの興味ある反応を見出したが、そのなかには挿入反応にあたるものがある。ここで、イソニトリルのラジカル反応を従来より知られているものを合わせてまとめてみたい。

イソニトリルのラジカル反応は、いずれもホルムイミドイルラジカル中間体を経て進行する。

この中間ラジカルが引続き受ける反応のパターンによって、四つのタイプにまとめられる。

1. ラジカル触媒によるイソニトリルのニトリルへの異性化反応 メチルおよびエチルイソニトリルは気相中ジ-*t*-ブチルペルオキシサイドの分解で生ずるメチルラジカルが触媒となり、それぞれニトリルに異性化することが報告されている¹¹⁾。この異性化反応は一般式〔13〕に対応し、次の連鎖機構で説明される。

2. トリアルキシルスズハイドライドとイソニトリルのラジカル反応

トリ-*n*-ブチルスズハイドライドとイソニトリルの反応はアゾビスイソブチロニトリルやジ-*t*-ブチルペルオキシサイドなどラジカル開始剤によって誘発され、イソニトリルに由来する炭化水素ならびにトリ-*n*-ブチルスズシアニドが選択性よく、高収率で得られる¹²⁾。この反応は形式的にはラジカル触媒によるイソニトリルの異性化反応と同様に一般式〔13〕のパターンに従う。次の連鎖機構で説明できよう。

この場合 $\text{R}'\cdot$ の挙動は興味深い。*t*-ブチルイソニトリルを用いたとき生成する *t*-ブチルラジカルは定量的にイソブタンを与える。

3. ジアルキルホスフィンとイソニトリルのラジカル反応

銅触媒によるイソニトリルのホスフィン P-H 結合への挿入反応についてはすでに述べた。アルキルイソニトリルとジエチルホスフィンのラジカル反応は一般式〔13〕と〔15〕の二つの反応が競争的に起る¹³⁾。アゾビスイソブチロニトリルによって開始されるベンジルイソニトリルとジエチルホスフィンの反応は式〔13〕にしたがい、ほぼ定量的な収率でジエチルシアノホスフィンとトルエンを与える。しかしながら、シクロヘキシルイソニトリルとジエチルホスフィンのラジカル反応では主として式〔15〕にしたがってジエチル N-シクロヘキシルイミドイルホスフィンが得られ、ジエチルシアノホスフィンの生成は少い。

(4)

このように反応経路に差が見られるのは、中間体ラジカル(4)の反応性の差で説明できる。ベンジルイソニトリルの場合、(4)の β -scissionで生ずるベンジルラジカルは安定化が大きく、これがdriving forceになっている。一方、シクロヘキシルイソニトリルでは中間体(4)の β -scissionで生ずるシクロヘキシルラジカルの安定化が小さいため、ラジカル(4)の水素引き抜きが反応を支配すると考えられる。

4. メルカプタンとイソニトリルのラジカル反応

メルカプタンとイソニトリルの反応は無触媒でもゆっくり起こるが、*t*-ブチルカタコールやハイドロキノンなど禁止剤の添加によって、禁止作用が見られる。また、アゾビスイソブチロニトリルなどラジカル開始剤は急速な反応を誘起する(図4)。このような観察からメルカプタンとイソニトリル反応はラジカル機構によると思われる¹⁴⁾。反応は次のスキームに示すように二つの経路で起こる。すなわち、チールラジカルがイソニトリルの末端を攻撃して生成するチオイミドイルラジカル(5)の反応性により、ある場合には(5)が水素引き抜きしてN-置換チオホルムイミデートが得られ(式[35])、ある場合には、ホスフィンのラジカル反応で見られたのと反対の方向に β -scissionして、チオイソシアナートとアル

カンが得られる(式[36])。

(5)

このスキームではメルカプタンのアルキル基の違いによる反応経路の変化が予想される。生成物もその予想に一致している。すなわち、シクロヘキシルイソニトリルとエチルメルカプタンの反応ではもっぱらエチルN-シクロヘキシルルチオホルムイミデートが生ずるのに対し、一方、*t*-ブチルメルカプタンでは主として β -scissionによってチオイソシアナートとイソブタンが得られる。また、イソプロピルメルカプタンはこれら両者の間で両種の反応が適度に競争する。これらの観察は、中間ラジカル(5)の β -scissionで生ずる $R'\cdot$ の安定性が反応を支配しているものとしてうまく説明される。

5. ラジカル源とイソニトリルの反応 過酸化ベンゾイル、過安息香酸ブチルおよびN-ニトロソアセトアニリドなどいわゆるラジカル源とシクロヘキシルイソニ

トリルの反応が小田らにより報告されている¹⁵⁾。これについては総説¹⁶⁾でも紹介されているので、BPOとの反応を式で示すにとどめるが、式[15]および[16]のパターンに従うことがわかる。

V. 酸または塩基触媒および無触媒によるイソニトリルの挿入反応

最後に、従来より知られているイソニトリルの反応のうち、その根本になる単純な二成分系の挿入反応(式[41])について簡単に述べたい。

イソニトリルの挿入反応はX-Yの種類により大きく、活性水素化合物および活

図4

- ① *t*-BuSH (10 mM) · *c*-C₆H₁₁NC (10 mM), at 60°C
 ② *t*-BuSH (10 mM) · *c*-C₆H₁₁NC (10 mM) · AIBN (0.1 mM), at 60°C
 ③ *t*-BuSH (10 mM) · *c*-C₆H₁₁NC (10 mM) · ハイドロキノン (0.5 mM), at 60°C
 ④ *t*-BuSH (10 mM) · *c*-C₆H₁₁NC (10 mM) 20 分後ハイドロキノン (0.2 mM) 添加 at 60°C
 ⑤ *t*-BuSH (5 mM) · *c*-C₆H₁₁NC (5 mM) · エーテル溶媒, 0°C, 光照射

性ハロゲン化合物との反応に分けられる。この他に最近有機金属化合物への挿入反応も二、三知られている。これらのあるものでは触媒が用いられることがあるが、いずれもルイス酸あるいは塩基触媒であり、銅を主とするI B, II B 族金属化合物による配位触媒作用機構とは明らかに区別されている。

1. 活性水素化合物への反応

i. O-H 結合への挿入反応

a. 水 イソニトリルと水の反応は相当するホルムアミドを与える³⁾。このイソニトリルの加水分解反応はプロトン酸により触媒される。

この逆反応、すなわちホルムアミドの脱水反応はイソニトリルの合成反応として通常用いられている。

b. カルボン酸 イソニトリルと酢酸の反応は酢酸無水物とホルムアミド誘導体を与える³⁾。

ギ酸との反応³⁾は0°Cでも激しく、一酸化炭素とホルムアミドを与える。これらの反応は第一段階で生ずるカルボン酸のO-H結合へのイソニトリル挿入生成物(6)がさらにもう一分子のカルボン酸と反応してカルボン酸無水物とホルムアミドを与えると考えられる。

事実、特殊なイソニトリル(7)では挿入生成物(8)が単離されている¹⁷⁾。

また、イソニトリル(9)では挿入生成物がさらに分子内環化してオキサゾール(10)を与えることが報告されている¹⁷⁾。

c. アルコール アルコールはイソニトリルの反応の溶媒に用いられることもあり、一般にはイソニトリルに対して不活性であるが触媒を含めた特殊な反応条件下では反応が起る。I B, II B 族金属化合物を触媒とするイソニトリルのアルコールのO-H結合への挿入反応についてはすでに述べたが、古く Nef はフェニルイソニトリルがナトリウムアルコラート存在下エタノールと反応し、N, N'-ジフェニルホルムアミジンが得られることを見出しており³⁾、詳しい反応経路は明らかでないが、イソニトリルがエタノールのO-H結合に挿入したエチルN-フェニルホルムイミデートが中間体であることを述べている。

イソニトリルとアルコールの高压反応(8500 atm., 125°C)では複雑なホルムアミジン誘導体(11)の生成が報告されている¹⁸⁾。

反応機構として、イソニトリルの含まれる微量のエチルアミンが触媒する塩基触媒反応が示されている。

ii. N-H 結合への挿入反応

a. トリアゾ水素酸 イソニトリルとトリアゾ水素酸の反応では挿入生成物は分子内環化してテトラゾール(12)が得られる。この反応は1-置換テトラゾールの一般的な合成法である¹⁹⁾。

b. ヒドロキシアミン フェニルイソニトリルとヒドロキシアミンの反応ではヒドロキシアミンはアミンとして挙動する。無触媒でもN-H結合への挿入反応が起り、ホルムアミジン誘導体得られる²⁰⁾。

ZnCl₂ 触媒によるシクロヘキシルイソニトリルとヒドロキシアミンの反応では異なった反応が見られる²¹⁾。

ヒドロキシアミン・ルイス酸系はアミニウムイオン (NH_2^+) のコンプレックスを与えることが知られており NH_2^+ のイソニトリル末端炭素への求電子攻撃機構で説明される。

iii. C-H 結合への挿入反応

a. フェノールおよびナフトール

フェニルイソニトリルとフェノールやナフトールとの反応は無触媒でヒドロキシル基の隣接位に起る。生成物は単純な 1:1 挿入生成物でなく複雑である²²⁾。

これらの反応機構については研究はないが、Reimer-Tiemann 反応として知られるフェノールとカルベンの反応と形式的に似ており、イソニトリルの求電子反応機構が考えられる。

b. ピロール誘導体 塩酸触媒存在下フェニルイソニトリルはピロールの 2-位の炭素・水素結合間に挿入反応する²³⁾。塩酸とイソニトリルの反応はホルムイミドイルクロリドを与えるから、これらの反応はピロールの求核置換反応である。

c. ピラゾロン フェニルイソニトリルは 1-フェニル-3-メチル-5-ピラゾロンの 4-位の活性メチレンに挿入反応する²⁴⁾。

iv. H-ハロゲン結合への挿入反応

a. ハロゲン化水素酸 イソニトリルとハロゲン化水素の反応は非常に激しく、低温ではホルムイミドイルハライドの塩が得られる²⁵⁾。

2. 活性ハロゲン化合物への挿入反応

i. C-ハロゲン結合への挿入反応

a. カルボン酸クロリド イソニトリルとカルボン酸クロリドの反応で α -ケト酸アミド (14) が得られることは古くから知られている。最近、Ugi らはこの反応の中間体である α -ケトイミドイルクロリド (13) を単離している²⁶⁾。

b. N,N-ジアルキルアミドクロリド N,N-ジ置換カルボン酸アミドにホスゲンを作用させて得られるアミドクロリドは一種の Vielsmeier 試薬であり、典型的な electrophile である。アミドクロリドとイソニトリルの反応は中間挿入生成物 (15) の反応性にしたがって、二つに分けられる²⁶⁾。酸アミドクロリドとイソニトリルの反応で生ずる (15) は活性な炭素・ハロゲン結合をもっており、さらにもう一分子のイソニトリルの挿入 (16) が起る。加水分解の後 α -アミノマロン酸アミド誘導体が得られる。一方、酢酸および高級カルボン酸アミドクロリドでは反応は 1 段階で止まり、加水分解後生成物は α -ケト酸アミドである。

ii. N-ハロゲン結合への挿入反応

a. N-ブロムイミドおよびアミド N-ブロムコハク

酸イミド (NBS) や N-ブrom酢酸アミド (NBA) はラジカル機構によるアリル位のブrom化剤として知られているが、プロトン酸触媒下ブromカチオンの発生が可能である。

プロトン酸存在下 NBS および NBA はそれぞれ次のように挿入生成物 (17), (18) を与える²¹⁾。

iii. O-ハロゲン結合への挿入反応

a. アルキルハイポハライト 塩化亜鉛触媒による *t*-ブチルハイポクロライトとシクロヘキシルイソニトリルの反応では O-Cl 結合へのイソニトリルの挿入反応が起る。加水分解後 *t*-ブチル N-シクロヘキシルカルバメート (19) が得られる。しかしながら、無触媒反応ではイソニトリルはイソシアナートに酸化されるだけである²¹⁾。

iv. S-ハロゲン結合への挿入反応

a. スルフェニルクロリド *o*-ニトロフェニルスルフェニルクロリドとシクロヘキシルイソニトリルの反応では S-Cl 結合へのイソニトリルの挿入生成物 (20) が安定な結晶として得られる²⁷⁾。

v. ハロゲンハロゲン結合への挿入反応

a. 分子ハロゲン イソニトリルはハロゲンと激しく反応する。低温で Cl_2 , Br_2 , I_2 と反応させるとそれぞれ相当する N-置換イミドカルボニルハライドが得られる²⁹⁾。

3. 有機金属化合物への挿入反応

i. 金属-炭素結合への挿入反応

a. トリエチルボラン フェニルイソニトリルとトリエチルボランの挿入反応は次式にしたがって起る²⁸⁾。

中間体 (21) は温和な条件下で得られるが、高温では転移反応によって、すなわち、200°C では (22) に、300°C では (23) に変化する。

b. アルキルニッケル錯体 シクロヘキシルイソニトリルとアルキルニッケル錯体 (24) の反応ではニッケルアルキル結合間にイソニトリルの挿入した錯体 (25) が生成する²⁹⁾。

ii. 金属-窒素結合への挿入反応

a. 有機スズおよび鉛のアミノ化合物 有機スズ-アミノおよび有機鉛-アミノ化合物は特に不飽和結合や活性水素化合物に対して反応性に富み、新しい有機金属化合物の合成手段として注目されている。これらの化合物の金属・窒素結合へのイソニトリルの挿入反応も知られ、イソニトリルのアミノメタル化反応と呼ばれている^{30, 31)}。

終りに

以上イソニトリルの挿入反応を筆者らの研究を中心にまとめたが、関連するイソニトリルの反応についてはここで紹介したもの以外にも、たとえば、Passerini 反応等興味深いものが多いが、これらについては小田、庄野の総説を参照されたい。また、近く、成書“*Isocyanide Chemistry*” (I. Ugi 編集) が Academic Press 社から出版される予定であり、合わせて参考にされることを望む。(昭和43年7月29日受理)

文 献

- 1) L. Malatesta, *Prog. Inorg. Chem.* **1** 283 (1959)
- 2) F.A. Cotton, F. Zingales, *J. Am. Chem. Soc.* **83** 351 (1961)
- 3) J.U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **270** 267 (1892)
- 4) T.L. Davis, W.E. Yelland, *J. Am. Chem. Soc.* **59** 1998 (1937)
- 5) 三枝, 伊藤, 小林, 広田, 吉岡, *Tetrahedron Letters* 6121 (1966)
- 6) 三枝, 伊藤, 小林, *Tetrahedron Letters* 935 (1968)
- 7) F.W. Stacey, J.F. Harris, Jr., “*Organic Reactions*” Vol. 13, John Wiley and Sons, Inc., New, York, N.Y., 1963, p. 150
- 8) 三枝, 伊藤, 小林, 武田, 広田, *Tetrahedron Letters* 1273 (1967); 三枝, 伊藤, 小林, 広田, *Tetrahedron Letters* 521 (1967)
- 9) 三枝, 伊藤, 小林, 広田, *Bull. Chem. Soc. Japan*, in press.
- 10) 三枝, 伊藤, 小林, 広田, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2240 (1967)
- 11) D.H. Shaw, H.O. Pritchard, *Canadian J. Chem.* **45** 2749 (1967)
- 12) 三枝, 小林, 伊藤, 安田, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- 13) 三枝, 安田, 小林, 伊藤, 未発表
- 14) 三枝, 小林, 伊藤, 未発表
- 15) 庄野, 木村, 伊藤, 西田, 小田, *Bull. Chem. Soc. Japan* **37** 635 (1964)
- 16) 小田, 庄野, 有合化 **22** 695 (1964)
- 17) I. Hagedorn, *Angew. Chem.* **75** 304 (1963)
- 18) T.L. Cairns, A.W. Larchar, B.C. Mckusick, *J. Org. Chem.* **17** 1497 (1952)
- 19) E. Oliveri-Mandala, B. Alagna, *Gazz. Chim. Ital.* **40** II, 441 (1910)
- 20) J.U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **280** 291 (1894)
- 21) 岡野, 伊藤, 庄野, 小田, *Bull. Chem. Soc. Japan* **36** 1314 (1963)
- 22) M. Passerini, *Gazz. Chem. Ital.* **54** 633, 639, 670 (1924); **55** 555 (1925)
- 23) A. Treibs, A. Dietl, *Chem. Ber.* **94** 298 (1961)
- 24) M. Passerini, V. Casini, *Gazz. Chim. Ital.* **67** 322 (1937)
- 25) I. Ugi, U. Fetzer, *Chem. Ber.* **94** 1116 (1961)
- 26) 伊藤, 岡野, 小田, *Tetrahedron* **22** 447 (1966)
- 27) A. Horlik, *J. Am. Chem. Soc.* **77** 5171 (1955)
- 28) J. Casanova, Jr., H.R. Kiefer, D. Kuwada, A. H. Boulton, *Tetrahedron Letters* 703 (1965)
- 29) 山本, 山崎, 萩原, 日本化学会第21年会要旨集 1973 (1968)
- 30) W.P. Neumann, K. Kühlein, *Tetrahedron Letters* 3423 (1966)
- 31) K. Jones, M.F. Lappert, *Organometallic. Chem. Rev.* **1** 67 (1966)